

UTILISATION DU 14,15-DIHYDRO 20,21-DINOREBURNAMENIN14-OL POUR  
TRAITER ET/OU PREVENIR LES DEPRESSIONS MAJEURES ET LES  
DESORDRES DU CYCLE VEILLE-SOMMEIL

5 L'invention a pour objet une nouvelle application thérapeutique du 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol pour le traitement des dépressions majeures chez l'Homme, notamment pour le traitement de patient résistant aux traitements antidépresseurs classiques, ou pour le traitement des désordres du cycle veille-sommeil.

La dépression est l'un des troubles psychologiques les plus fréquents. En France,  
10 le taux de dépressifs est de 14,9 % dont près d'un tiers n'est pas pris en charge médicalement. Une femme sur cinq serait touchée.

La prévalence de la dépression déclarée a été multipliée par 6 depuis 1970. Entre  
1992 et 1997, le taux de dépressifs a particulièrement augmenté chez les jeunes de 20 à  
29 ans (+ 65 %), qui ont été touchés dans le même temps par une hausse de 20 % du  
15 chômage.

Le risque de présenter une dépression majeure au cours de la vie varie, selon les  
études, de 10 à 25 % pour les femmes et de 5 à 12 % pour les hommes.

La dépression majeure constitue l'une des catégories de dépressions répertoriées  
dans le DSM IV (classification américaine des troubles mentaux), et est caractérisée par  
20 les symptômes qu'elle présente. Notamment, la dépression majeure, auparavant  
nommée dépression mélancolique, est à distinguer des autres groupes cliniques tels que  
les états dépressifs réactionnels, les dépressions dues à l'épuisement, les dépressions  
liées au terrain (dépression de l'enfant, de la femme enceinte, de la personne âgée) ou  
les dépressions saisonnières.

25 Il est donc particulièrement indispensable de trouver des traitements mieux  
adaptés à ce type de dépression, d'autant que certains patients ne répondent pas aux  
antidépresseurs classiques.

Les dérivés de la 20,21-dinoréburnaménine, dont le 14,15-dihydro 20,21-  
dinoréburnaménin14-ol, sont déjà connus pour leurs propriétés vasodilatatrices,  
30 notamment cérébrales et pour leur activité dans la régulation de la tyrosine hydroxylase  
dans le locus coeruleus (Bourde et al., Neurochem. Int., 23 (6), 567-574, 1993). Ils sont

utilisés dans les vasculopathies cérébrales et tous les syndromes provoqués par une altération de la circulation cérébrale.

Ces dérivés ainsi que leur première application thérapeutique connue ont été décrits dans la demande de brevet FR 2 381 048, publiée le 15 septembre 1978. Cette  
5 demande de brevet a fait l'objet d'une demande de certificat d'addition FR 2 433 528 publiée le 14 mars 1980.

Plus particulièrement, la demande FR 2 381 048 décrit les dérivés de la 20,21-dinoréburnaménine et leur procédé de préparation. Sont également décrites les propriétés pharmacologiques de ces composés: ces composés sont des oxygénateurs et  
10 vasorégulateurs cérébraux de grande valeur, qui entraînent en particulier une augmentation du flux cérébral au niveau de la microcirculation cérébrale.

D'autre part, la demande FR 2 433 528 décrit le procédé de préparation d'un isomère particulier dérivé de la 20,21-dinoréburnaménine, et l'isomère obtenu par ce procédé.

15 La demande WO 89/04830, publiée le 1<sup>er</sup> juin 1989, décrit de nouveaux dérivés substitués de la 20,21-dinoréburnaménine, leur procédé de préparation et leur application comme médicament notamment comme antidépresseur.

La dépression est un état psychique pathologique associant une modification pénible de l'humeur et un ralentissement de l'activité intellectuelle et motrice. C'est un  
20 état morbide, plus ou moins durable, caractérisé par la tristesse et une diminution du tonus de l'énergie.

Les principaux symptômes permettant de diagnostiquer une dépression chez une personne sont les suivants :

- humeur dépressive,
- 25 - diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir,
- troubles de l'alimentation,
- troubles du sommeil,
- agitation ou ralentissement psychomoteur,
- fatigue ou perte d'énergie,
- 30 - autodévalorisation ou sentiment de culpabilité excessive,
- diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision,
- pensées morbides (dans 60 % des cas),

- pensées suicidaires (dans 15 % des cas).

Parmi les facteurs causals de la dépression, on peut citer :

1/ Le facteur héréditaire

Les personnes dont les parents proches souffrent ou ont souffert d'une  
5 dépression sont plus susceptibles d'en être atteintes. Elles ont 15 % de risque de  
développer une dépression alors que les personnes dont les parents proches ne sont pas  
dépressifs ont seulement 2 à 3 % de risque d'en développer une.

2/ Le facteur biochimique

Les recherches actuelles sur la dépression portent sur les neurotransmetteurs. On  
10 a ainsi pu remarquer qu'une déficience ou un déséquilibre de la sérotonine entraînait  
une perte de sommeil ainsi qu'une diminution de l'appétit. Mais aussi qu'une baisse de  
la noradrénaline influe sur la perte d'énergie, le manque de plaisir.

3/ Les facteurs liés à l'environnement

Les enfants ayant vécu la perte d'un être cher comme leurs parents, sont plus  
15 sujets à développer des dépressions plus tard dans leur vie. Des difficultés dans les  
relations, des problèmes de communication ainsi que des conflits familiaux,  
professionnels ou autres, peuvent aussi contribuer à la solitude, à l'aliénation et aboutir  
à la dépression. Les difficultés financières et autres tensions peuvent également avoir un  
impact important.

20 Il ne faut pas négliger les facteurs saisonniers : le taux de dépression est plus  
élevé au cours des mois où l'ensoleillement est le plus faible.

L'art antérieur connaît deux grands types de traitements pour la dépression.

Le traitement médicamenteux avec les antidépresseurs, indiqués dans toutes les  
formes de dépressions. Ils agissent sur l'équilibre des neurotransmetteurs.

25 Les antidépresseurs sont efficaces chez 75 % des personnes souffrant de  
dépression sévère.

Les psychothérapies : elles viennent en aide aux malades mais ne peuvent agir  
comme seul traitement.

Il existe d'autres formes de traitements comme les thérapies comportementales  
30 et cognitives (concerne surtout les dépressions névrotiques), la sismothérapie ou  
électrochoc (utilisée en dernier recours).

L'évolution de la dépression est très variable et fonction de nombreux paramètres : étiologie, personnalité du sujet, ....

En dehors de tout traitement, il arrive couramment que la dépression dure 6 mois voire plus avec dans certains cas, comme terminaison extrême, le suicide. Jusqu'à 15 %  
5 des sujets présentant un trouble dépressif majeur sévère se suicident.

La dépression peut être diagnostiquée par les critères du DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, American Psychiatric Association Publisher ; Washington DC) ; le DSM IV est un référentiel diagnostique et statistique des troubles mentaux élaboré par l'American Psychiatry Association.

10 Selon les critères du DSM IV, la dépression majeure (dénommée encore MDD pour « Major Depressive Disorders ») se distingue notamment des troubles dysthymiques (« dépression mineure ») caractérisés par une dépression chronique mais moins sévère que la dépression majeure et dont l'épisode peut durer au moins deux ans, épisode pouvant conduire à une dépression majeure dans plus d'un tiers des cas.

15 Selon les critères du DSM IV, la dépression majeure qui est la forme sévère et la plus commune de la dépression et pour laquelle seulement 10 à 25 % des patients recherchent un traitement, est caractérisée par un ou plusieurs épisodes de changement d'humeur ou de perte d'intérêt d'au moins deux semaines accompagnée d'au moins quatre symptômes additionnels de dépression ; ces derniers symptômes peuvent être par  
20 exemple un changement de l'appétit, du poids, du sommeil, ou de l'activité psychomotrice ; une diminution de l'énergie, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, une difficulté à réfléchir, à se concentrer, à prendre des décisions, ou bien des pensées récurrentes de mort, ou l'idéation, des projets, des tentatives de suicide.

Pour pouvoir caractériser un épisode dépressif majeur, un symptôme doit être  
25 soit nouvellement présent, soit avoir empiré comparé à l'état de la personne lors d'un épisode antérieur. Les symptômes doivent persister durant la plus grande partie de la journée, quasiment tous les jours, pendant au moins deux semaines consécutives. Cet épisode doit être accompagné d'une détresse significative d'un point de vue clinique ou d'une détérioration du fonctionnement social, occupationnel. Chez certaines personnes  
30 ayant des épisodes plus bénins, le fonctionnement peut apparaître normal mais nécessite un effort particulièrement marqué.

Par définition, un épisode dépressif majeur n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'un abus de drogue (par exemple, dans un contexte de sevrage/manque lors d'intoxication à l'alcool ou à la cocaïne) ni aux effets secondaires lors de médications ou de traitements (par exemple les stéroïdes), ni à l'exposition à une  
5 toxine. De manière similaire, l'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'un état médical de manière générale (par exemple l'hyperthyroïdisme).

Parmi les dépressions majeures, on peut citer les dépressions résistant au traitement par antidépresseurs classiques (dénommées TRD pour « Treatment Resistant Depression »). Il apparaît en effet que 30 à 46 % des patients déprimés montrent une  
10 réponse partielle ou pas de réponse aux antidépresseurs (Fava et al., Psychiatric Clin. North Am., 19, 2:179-200, 1996).

Les antidépresseurs classiques actuellement et couramment commercialisés appartiennent aux classes principales suivantes :

- antidépresseurs tricycliques (TCA),
- 15 - les inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO) (MAOIs),
- les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (SSRIs),
- les inhibiteurs de recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (SNDRIs),
- les antidépresseurs sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline (NASSAs),
- les modulateurs du récepteur à la sérotonine.

20 Les dépressions résistant au traitement (TRD) représentent une forme plus handicapante et chronique de MDD (Kornstein et al., J. Clin. Psychiatry, 62, suppl. 16:18-25, 2001). Selon le modèle proposé par Thase et al. (J. Clin. Psychiatry, 58, suppl. 13:23-29, 1997), les stades de la TRD peuvent être évalués comme suit :

- Stade I : Echec à au moins un essai adéquate d'un antidépresseur d'une classe  
25 majeure ;
- Stade II : Echec stade I plus échec à un essai adéquate d'un antidépresseur d'une classe différente de celle utilisée au stade I ;
- Stade III : Echec stade II plus échec à un essai adéquate d'un antidépresseur tricyclique ;
- 30 - Stade IV : Echec stade III plus échec à un essai adéquate d'un inhibiteur MAO ; et
- Stade V : Echec stade IV plus échec à un traitement par thérapie par électrochoc bilatéral (ECT).

Le Massachusetts General Hospital (MGH Boston) a déterminé une méthode pour classer le processus TRD à partir de :

- Item 1 : aucune réponse pour chaque essai à un antidépresseur commercial générant un score global de résistance (1 point par essai) (au moins 6 semaines d'une dose adéquate d'antidépresseur) ;
  - Item 2 : optimisation du dosage, optimisation de la durée et augmentation / combinaison de chaque essai (basées sur le MGH ou le questionnaire de réponse au traitement antidépresseur) (0,5 point par essai et par optimisation / stratégie) ; et
  - Item 3 : l'ECT augmente le total de 3 points.
- On peut noter le fait que la TRD est un événement relativement commun dans la pratique clinique, avec plus de 50 à 60 % de patients ne réalisant pas les réponses adéquates après un traitement antidépresseur.

Parmi ces dépressions majeures, on peut citer également les troubles dépressifs récurrents majeurs (dénommés également MRDD pour « Major Recurrent Depressive Disorders »), troubles qui sont associés à des épisodes hypomaniaques.

La sévérité des ces troubles dépressifs, de la forme légère à sévère, peut être évaluée au moyen d'échelles numériques classiques et validées, telle que l'échelle HAMD (« Hamilton Depression Scale ») ou encore l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) qui sont les plus utilisées. Selon ces échelles, une dépression sera considérée comme sévère si ses symptômes aboutissent à un score supérieur à 26 pour l'échelle HAMD ou à 35 pour l'échelle MADRS.

Les troubles du sommeil touchent une part toujours plus importante de la population. On évalue à au moins 20 % le taux de la population souffrant de troubles du sommeil en Europe, aux Etats-unis ou en Australie. Deux études portant sur de larges échantillons de la population française trouvent un taux de prévalence de 22 %. Un Français sur 6 se plaint de son sommeil (près de 9 millions).

On assiste, avec l'âge, à une aggravation et à une chronicité de la désorganisation du sommeil. 60 à 70 % des consommateurs réguliers d'hypnotiques et d'anxiolytiques ont plus de 40 ans. Reste que la sévérité de l'insomnie chez l'enfant reste mal connue, les enquêtes reposant le plus souvent sur l'appréciation des parents, qui sous-estiment les troubles. Un questionnaire de sommeil adressé à des adolescents

de 16 à 19 ans a pu montrer que 14 % d'entre eux avaient des difficultés d'endormissement, 8 % des éveils nocturnes fréquents et 6 % des éveils trop matinaux.

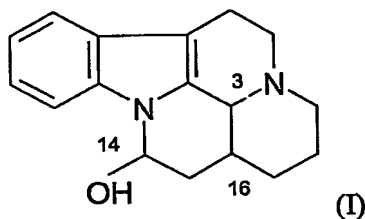
Ainsi, il reste à pouvoir disposer de composés capables de traiter les troubles  
5 d'une dépression majeure chez un patient ou de traiter des patients « TRD » atteints de dépression, notamment majeure, qui sont résistants au traitement par les antidépresseurs classiques comme cités ci-avant, et/ou à prévenir le traitement des désordres du cycle veille-sommeil.

Ceci est justement l'objet de l'invention décrite et revendiquée ci-après.

10 Il a été découvert de manière surprenante que l'utilisation du 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol, dénommé ici BC19 lorsqu'il est sous la forme d'un mélange racémique, permettait de traiter des patients atteints de dépression majeure et/ou de TRD et/ou à prévenir le traitement des désordres du cycle veille-sommeil.

D'autre part, il a été également mis en évidence de manière surprenante que  
15 l'utilisation du 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol permettait de rendre sensibles aux traitements antidépresseurs classiques les patients atteints de dépression majeure qui étaient résistants à ces traitements.

L'invention a donc pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I)



ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement ou la prévention des dépressions majeures (MDD), et/ou à prévenir le traitement des désordres du cycle veille-sommeil.

De préférence lesdits désordres du cycle veille-sommeil sont choisis parmi la  
25 narcolepsie, l'hypersomnie, et l'état chronique d'hypoéveil.

Sous un autre aspect, l'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation

d'une composition pharmaceutique destinée au traitement ou à la prévention de patients atteints de dépression et résistant partiellement ou totalement aux traitements par les antidépresseurs classiques (patients atteints de TRD), comme les antidépresseurs appartenant à la classe des antidépresseurs tricycliques (TCA), les inhibiteurs de monoamine oxydase (MAOIs), les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, (SSRIs) les inhibiteurs de recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (SNDRIs), les antidépresseurs sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline (NASSAs) ou les modulateurs du récepteur à la sérotonine.

Sous un aspect préféré, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement ou à la prévention de patients atteints de dépression majeure et résistant partiellement ou totalement aux traitements par les antidépresseurs classiques (patients atteints de MDD et TRD).

Sous un aspect particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'invention, caractérisée en ce que la dépression majeure est une dépression de type bipolaire selon la nomenclature du DSM IV, notamment un trouble dépressif récurrent majeur (MRDD).

Sous un aspect particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'invention, caractérisée en ce que la sévérité de la dépression lorsqu'elle est évaluée par l'échelle HAMD (« Hamilton Depression Scale ») a un score supérieur à 26 ou par l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) a un score supérieur à 35.

Sous encore un autre aspect, l'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à rendre sensibles aux traitements antidépresseurs classiques des patients atteints de dépression majeure résistant à ces traitements.

Par sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, on peut citer ici comme exemple les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, notamment les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique,



tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques, tels que l'acide méthanesulfonique, l'acide éthane sulfonique, l'acide propane sulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que l'acide méthanedisulfonique, l'acide  $\alpha,\beta$ -éthanedisulfonique, et les acides  
5 arylmonosulfoniques, tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques, ces sels n'étant mentionnés qu'à titre illustratif mais sans constituer une limitation.

Le composé de formule (I) est caractérisé par deux formes énantiomériques  $3\alpha$  et  $16\alpha$ , et est caractérisé pour chacun de ces énantiomères par un couple de diastéréoisomères selon la configuration du carbone 14 :

- 10 - le couple ( $3\alpha$ ,  $14\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol et ( $3\alpha$ ,  $14\beta$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol ; et  
- le couple ( $14\alpha$ ,  $16\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol et (-) ( $14\beta$ ,  $16\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés, ce qui a permis de déterminer les signes  
15 (+) et (-) attribués à chaque isomère.

Les différents composés sont décrits dans la figure 1 de l'article publié par Bourde et al. (Neurochem Int., 23:567-574, 1993).

L'invention a donc pour objet selon un aspect particulier l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans  
20 laquelle le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est sous la forme d'un mélange racémique ou optiquement actif.

L'invention a en outre pour objet l'utilisation selon la présente invention, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est choisi parmi les composés de formule (I) suivants :

- 25 a) ( $3\alpha$ ) ( $\pm$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ; et  
b) ( $16\alpha$ ) ( $\pm$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol,

et dans lequel, le mélange des deux diastéréoisomères (+) et (-) présents dans ces composés a) et b) est en proportion équimolaire ou non.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation selon la présente invention, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est choisi parmi les composés de formule (I) suivants :

- 30 a) ( $3\alpha$ ,  $14\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ;

- b) (3 $\alpha$ , 14 $\beta$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ;
- c) (14 $\alpha$ , 16 $\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ; et
- d) (14 $\beta$ , 16 $\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol.

De manière plus particulière, l'invention a donc pour objet l'utilisation d'un  
5 composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon la  
présente invention, pour la préparation d'une composition pharmaceutique  
administrable par voie orale, par voie intraveineuse, par voie intrapéritonéale, par voie  
intramusculaire ou par toute autre voie permettant d'obtenir un effet antidépresseur  
selon la présente invention, ou de rendre sensibles aux traitements antidépresseurs  
10 classiques les patients atteints de dépression majeure qui étaient résistants à ces  
traitements.

Les substances actives des compositions pharmaceutiques selon l'invention  
peuvent être dans n'importe laquelle des formes galéniques orales habituelles  
comprenant des comprimés, des capsules et des préparations liquides telles que des  
15 élixirs et des suspensions contenant diverses substances masquantes de coloration, de  
saveur et de stabilisation.

Pour réaliser les formes galéniques orales selon l'invention, la substance active  
peut être mélangée à divers matériaux conventionnels tels que l'amidon, le carbonate de  
calcium, le lactose, le sucrose et le phosphate dicalcique pour faciliter le processus  
20 d'encapsulation. Le stéarate de magnésium, comme additif, fournit une fonction utile de  
lubrifiant si nécessaire.

Les substances actives des compositions pharmaceutiques selon l'invention  
peuvent être dissoutes ou mises en suspension dans un liquide stérile  
pharmaceutiquement acceptable, tel que l'eau stérile, un solvant organique stérile ou un  
25 mélange de ces deux liquides. De préférence, un tel liquide est approprié pour  
l'injection parentérale.

Lorsque la substance active est suffisamment soluble elle peut être dissoute dans  
une solution saline normale telle qu'un liquide stérile pharmaceutiquement acceptable ;  
si elle est insuffisamment soluble, elle peut être dissoute dans les solutions aqueuses  
30 d'un dissolvant organique approprié, par exemple de glycol de propylène ou de  
polyéthylène glycol. Le glycol de propylène aqueux contenant de 10 à 75 % en poids du  
glycol est généralement approprié. Dans d'autres exemples, d'autres compositions

peuvent être obtenues en dispersant la substance active en concentré très fin dans la solution carboxyméthylrique aqueuse de cellulose d'amidon ou de sodium, ou dans une huile appropriée, par exemple huile d'arachide.

Des compositions pharmaceutiques liquides telles que les solutions ou les  
5 suspensions stériles peuvent être utilisées pour l'injection intramusculaire, intrapéritonéale ou sous-cutanée.

De préférence la composition pharmaceutique est sous la forme de doses unitaires, par exemple comme comprimés ou capsules. Sous une telle forme, la composition est subdivisée dans des doses d'unité contenant des quantités appropriées  
10 de la substance active ; les doses unitaires peuvent être les compositions emballées, par exemple des poudres, des fioles ou des ampoules. La quantité de la substance active dans une dose d'unité de composition peut être modifiée ou ajustée de 2 mg ou moins de 50 mg ou plus, selon le besoin particulier et l'activité de la substance active.

La dose orale recommandée de 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol  
15 pour l'homme peut être de 20 à 60 mg/jour et cette dose peut être administrée en deux ou trois doses séparées, de préférence lors d'un repas. La plupart des patients mélancoliques résistants répondent à la dose de 20 mg/jour, mais 40 mg, voire 60 mg peuvent être nécessaires.

L'homme de l'art sait également que les voies d'administration des composés  
20 selon cette invention peuvent changer de manière significative. En plus d'autres administrations par voie orale, on peut favoriser des compositions à libération prolongée. D'autres voies d'administration peuvent comprendre, mais ne sont pas limitées, aux injections intraveineuses, intramusculaires et intrapéritonéales, aux implants sous-cutanés, aussi bien que les administrations buccales, sublinguales,  
25 transdermiques, topiques, rectales et intranasales.

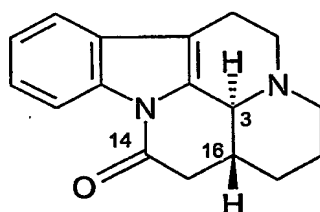
Selon un mode particulier de réalisation, l'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'invention, caractérisée en ce que la dose journalière est de 20 à 60 mg chez l'adulte.

30 Le spécialiste pourra déterminer le dosage adéquat relatif à chaque patient ; ce dosage pourra varier en fonction de l'âge, du poids et de la réponse au traitement d'un patient donné. Les exemples de dosage ci-dessus sont représentatifs de la moyenne. Il

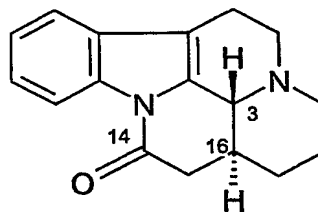
est toutefois possible d'administrer des doses plus ou moins importantes par rapport à cette moyenne.

**Procédé de préparation des composés de formule (I) :**

- 5 Selon l'invention, les composés tels que définis par la formule (I) peuvent être préparés par les procédés suivants à partir du traitement des composés optiquement actifs de formule (II)



forme 3 $\alpha$



forme 16 $\alpha$

10

(II)

(II')

par un agent réducteur ; on obtient les deux couples de diastéréoisomères [(3 $\alpha$ , 14 $\alpha$ ), (3 $\alpha$ , 14 $\beta$ )] et [(14 $\alpha$ , 16 $\alpha$ ), (14 $\beta$ , 16 $\alpha$ )] de formule (I), ou leur mélange, et on traite, si désiré, le produit de la réaction par un acide minéral ou organique pour en former le sel.

- 15 Les produits de formule (II) et (II') peuvent être préparés par exemple comme indiqué dans la demande de brevet française publiée sous le numéro FR 2 190 113.

Le mélange racémique des composés de formule (II) peut être séparé par dédoublement.

- 20 Par réduction d'un des deux énantiomères de formule (II), on peut obtenir un couple de diastéréoisomères ( $\pm$ ) de formule (I) ou des mélanges en proportions très variables des deux diastéréoisomères. L'expérience décrite dans la demande de brevet français publiée sous le numéro FR 2623503 montre que l'on n'obtient pratiquement qu'un seul des deux diastéréoisomères (voir exemple B).

- 25 Les composés de formule (II) utilisés peuvent l'être sous forme racémique ou optiquement active.

Le ou les composés de réduction de formule (I) obtenus à partir du produit de formule (II) le sont bien entendu sous la forme stéréochimique correspondante.

Les composés de formule (II) peuvent être utilisés sous forme de l'un de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques. Si tel est le cas, on peut obtenir les produits de formule (I) sous forme salifiée ou non selon les conditions opératoires choisies.

- 5 Les mélanges racémiques ou optiquement actifs des composés de formule générale (I) peuvent également être préparés comme indiqué dans la demande de brevet française publiée sous le numéro FR 2 381 048 et dans la demande de certificat d'addition française publiée sous le numéro FR 2 433 528.

10 Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre de l'invention, le procédé ci-dessus décrit est réalisé de la manière suivante.

L'agent réducteur utilisé peut être un hydrure, notamment un hydrure mixte, tel que par exemple, l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium, le diéthylhydrure de sodium et d'aluminium, l'hydroborure de sodium, l'hydroborure de lithium, l'hydrure de diisobutyl-aluminium.

- 15 La réaction de réduction est réalisée au sein d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants tels que par exemple un éther comme l'éther éthylique, le tétrahydrofurane, ou un hydrocarbure aromatique comme le toluène, le benzène, le xylène.

20 La réaction de réduction peut être réalisée à une température allant de - 20°C à la température de reflux du milieu réactionnel. Elle est avantageusement réalisée à température ambiante.

25 Dans le cas de l'utilisation comme agent réducteur d'un hydrure métallique, le composé de formule (I) est libéré du complexe formé intermédiairement avec l'hydrure, selon la pratique courante, par addition d'une solution aqueuse alcaline telle que par exemple une solution d'hydroxyde de sodium.

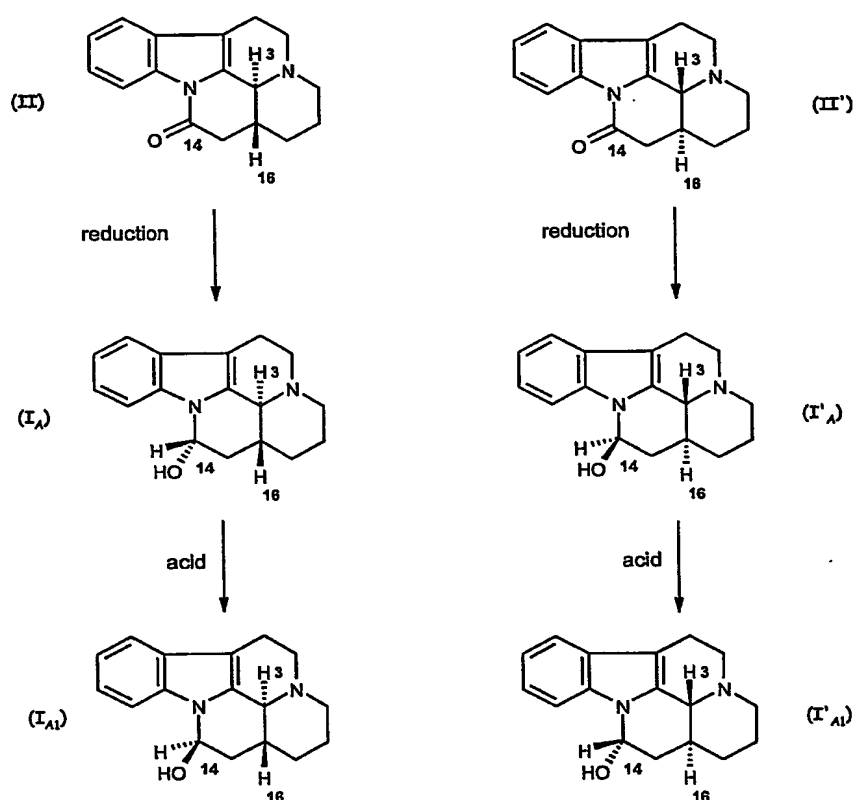
La réduction du composé (II) *trans* 3 $\alpha$  peut conduire au composé (+) (3 $\alpha$ , 14 $\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol.

La réduction du composé (II') *trans* 16 $\alpha$  peut conduire au composé (-) (14 $\beta$ , 16 $\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol.

- 30 On peut traiter ces composés par un acide, par exemple de l'acide chlorhydrique pour obtenir respectivement les formes (-) (3 $\alpha$ , 14 $\beta$ ) 14,15-dihydro 20,21-

dinoréburnaménin 14-ol et (+) (14 $\alpha$ , 16 $\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol majoritaires (cf. schéma ci-après et figure 2).

- 5 Schéma représentant la voie générale de synthèse des isomères optiquement actifs des composés de formule (I) à partir des composés de formule (II) (composés de formule (II) décrits dans le document de brevet belge publié sous le N° BE 764166)



10

L'isolement de l'un ou de l'autre des disatéréoisomères de leur mélange peut être réalisé par des méthodes usuelles : chromatographie, cristallisation directe, solubilisation différentielle telle que par exemple la solubilisation différentielle dans le toluène à chaud.

- 15 Les légendes des figures et exemples qui suivent sont destinées à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

## LEGENDES DES FIGURES

**Figure 1 :** Représentation des quatre formes présentes dans le mélange racémique BC19 en solution acide

Comme indiqué, ces quatre formes correspondent à deux couples de diastéréoisomères qui présentent soit la configuration 16 $\alpha$  soit la configuration 3 $\alpha$ . Il n'y a pas de transformation spontanée possible de la configuration 3 $\alpha$  (à gauche) vers la configuration 16 $\alpha$  (à droite).

**Figure 2 :** Représentation de la réaction permettant d'obtenir le diastéréoisomère (3 $\alpha$ , 14 $\beta$ ) à partir du (3 $\alpha$ , 14 $\alpha$ ) et le diastéréoisomère (14 $\alpha$ , 14 $\alpha$ ) à partir du (14 $\beta$ , 14 $\alpha$ ) sous l'action d'un acide.

## EXEMPLES

### Exemple 1 : Procédés de préparation des composés selon l'invention

**Exemple A : Procédés de préparation des mélanges racémiques tels que le BC19 ou optiquement actifs de l'invention**

Les mélanges racémiques ou optiquement actifs des composés de formule générale (I) peuvent notamment être préparés comme indiqué dans la demande de brevet française publiée sous le numéro FR 2 381 048 et dans la demande de certificat d'addition française publiée sous le numéro FR 2 433 528.

**Exemple B : Procédés de préparation des diastéréoisomères de l'invention**

Les diastéréoisomères (3 $\alpha$ , 14 $\alpha$ ), (3 $\alpha$ , 14 $\beta$ ), (14 $\alpha$ , 16 $\alpha$ ) et (14 $\beta$ , 16 $\alpha$ ) de formule (I) selon l'invention peuvent être obtenus comme décrit dans la demande de brevet français publiée sous le numéro FR 2623503. De tels procédés sont décrits brièvement ci-après.

**Exemple B1 : (14 $\beta$ , 16 $\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin-14-ol (I'<sub>A</sub>)**

On dissout 10,8 g de (16 $\alpha$ ) (+) 20,21-dinoréburnaménin-14(15H) one dans 110 ml de toluène anhydre, ajoute en dix minutes, sous atmosphère inerte, 18,9 ml de dihydrure de diéthyl aluminium-sodium à 25 % dans le toluène et agite une heure à température ambiante. On hydrolyse par addition de 20 ml de soude 5 N et chauffe à 90°C pendant deux heures. On distille le toluène et simultanément, on introduit 100 ml d'eau. On amène à température ambiante, essore le produit obtenu, lave à l'eau, sèche

sous pression réduite et récupère 10,7 g de produit attendu qui recristallise dans le méthanol et fond à 254 °C.  $[\alpha]_D = -36^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,6\%$  DMF).

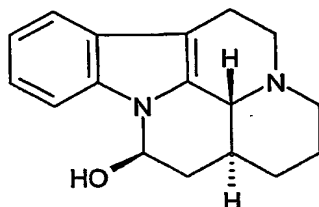
Dichroïsme circulaire (dioxanne) :

Max. 225 nm  $\Delta\epsilon = -8$

5 Max. 237 nm  $\Delta\epsilon = +9,5$

Max. 280 nm  $\Delta\epsilon = -2$

Spectre RMN  $^1\text{H}$  (pyridine) 250 MHz  $\delta$  (ppm) : 5,78 (H porté par le C<sub>14</sub>). Structure possible avec OH équatorial, OH axial non détecté.



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$   
 $M = 268,36 \text{ g/mol}$   
 $F = 254^\circ\text{C}$

10 Exemple B2 : (3α, 14α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin-14-ol (IA)

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 15 g de (3α)(-)(20,21-dinoréburnaménin-14(15H)-one et obtient 15 g de produit attendu contenant très peu de produit ayant l'OH axial. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient le produit fondant à 254°C.

15  $[\alpha]_D = +32,5^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1\%$  DMF)

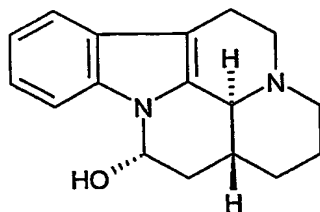
Dichroïsme circulaire (dioxanne) :

Max. 227 nm  $\Delta\epsilon = +10$

Max. 238 nm  $\Delta\epsilon = -10$

Max. 288 nm  $\Delta\epsilon = +2$

20 Spectre RMN  $^1\text{H}$  (pyridine) 250 MHz  $\delta$  (ppm) : 5,79 (H porté par le C<sub>14</sub>). Structure possible avec OH équatorial, OH axial non détecté.



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$   
 $M = 268,36 \text{ g/mol}$   
 $F = 254^\circ\text{C}$



Exemple B3 : (14 $\alpha$ , 16 $\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin-14-ol (I'<sub>A1</sub>)

On met en suspension 2,75 g du produit obtenu à l'exemple 1 dans 55 ml d'acide chlorhydrique 2 N et chauffe une heure trente minutes à 50 °C. On ajoute à la solution obtenue 55 ml d'eau glacée et amène à un pH alcalin par addition de 10 ml d'ammoniaque 22 Bé et agite 15 minutes à température ambiante. On essore le précipité, lave à l'eau, sèche à 50 °C sous pression réduite et obtient 2,75 g de produit (mélange OH axial et équatorial). On chromatographie ce dernier sous pression, sur silice, élue par un mélange acétate d'éthyle - méthanol - ammoniaque (97-3-0,3). On obtient 1,70 g de produit (OH axial). F = 234 °C.

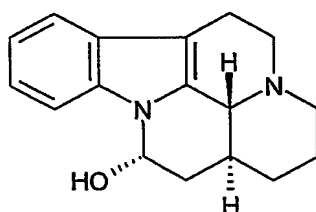
10  $[\alpha]_D = + 150^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1 % DMF).

Dichroïsme circulaire (dioxanne) :

Max. : 230 nm  $\Delta \epsilon = + 19$

Max. : 290 nm  $\Delta \epsilon = - 1,75$

15 Spectre RMN <sup>1</sup>H (pyridine) 250 MHz  $\delta$  (ppm) : 6,26 (H porté par le C<sub>14</sub>). Structure possible avec OH axial, OH équatorial non détecté.



C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O

M = 268,36 g/mol

F = 234°C

Exemple B4 : (3 $\alpha$ , 14 $\beta$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin-14-ol (I'<sub>A</sub>)

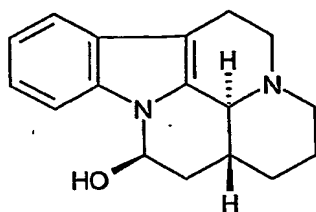
20 On opère comme à l'exemple 3 en partant de 13,3 g de produit obtenu à l'exemple 2 et obtient 7,7 g de produit (OH axial). F = 234°C  
 $[\alpha]_D = -152,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 1 % DMF)

Dichroïsme circulaire (dioxanne) :

Max. : 228 nm  $\Delta \epsilon = - 20$

Max. : 290 nm  $\Delta \epsilon = + 1,5$

25 Spectre RMN <sup>1</sup>H (pyridine) 250 MHz  $\delta$  (ppm) : 6,23 (H porté par le C<sub>14</sub>). Structure possible avec OH axial, OH équatorial non détecté.


 $C_{17}H_{20}N_2O$ 
 $M = 268,36 \text{ g/mol}$ 
 $F = 234 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 

### **Exemple 2 : Formes pharmaceutiques**

a) comprimés : on a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

14,15-dihydro 20,21-dinoreburnaménin14-ol (BC19) : 30 mg

- 5 Excipient q.s. pour un comprimé (détail de l'excipient : lactose, amidon de blé, amidon traité, amidon de riz, stéarate de magnésium, talc)

b) gélules : on a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

14,15-dihydro 20,21-dinoreburnaménin14-ol (BC19) : 30 mg

- Excipients : saccharose (115 mg/gél.), amidon, acide stéarique, lactose, talc, gomme  
10 laque, povidone, polymères méthacryliques.

### **Exemple 3 : Etude pharmacologique ; détermination de la toxicité aiguë du BC19 ou 14,15-dihydro 20,21-dinoreburnaménin14-ol**

- La toxicité aiguë est déterminée sur des lots de 10 souris mâles et femelles, d'un  
15 poids de 20-22 g, à jeun depuis la veille au soir.

Le produit est administré par voie intraveineuse, en solution dans du sérum physiologique, additionné de quelques gouttes d'acide chlorhydrique (les produits à tester sont alors en solution chlorhydrique).

- La mortalité est relevée quotidiennement pendant une semaine. Les doses létales  
20 50 (DL50) ont été déterminées par la méthode de Lichfield J.T. et Wilcoxon F. (J. Pharm. Exp. Therap.96:99, 1949). Les résultats obtenus n'ont mis en évidence aucune toxicité du composé BC19 aux doses efficaces.

### **Exemple 4 : Application du BC19 ou 14,15-dihydro 20,21-dinoreburnaménin14-ol au traitement des désordres du cycle veille-sommeil**

25 Les données anatomiques présentées dans le tableau 1 ci-après ont été obtenues trois jours après une injection unique ou après un traitement séquentiel de cinq injections à raison d'une injection tous les trois jours. Les cellules immunopositives

pour la tyrosine hydroxylase (TH) et les fibres contenant de la noradrénaline ont été identifiées par immunocytochimie dans les aires de cerveau examinées. Les enregistrements du sommeil ont été réalisés sur un groupe de dix souris Balb/c. L'électroencéphalogramme de chaque animal a été enregistré en continu pendant cinq jours pour l'acquisition des données basales du cycle veille-sommeil. Cinq animaux ont ensuite été traités par cinq injections en IP tous les trois jours à partir du jour 5 jusqu'au jour 17 de l'expérience. Les cinq autres animaux ont reçu au même moment une injection de véhicule. A l'issue de la dernière injection toutes les souris ont été privées de sommeil pendant 6 heures et les enregistrements ont duré encore 2 jours consécutifs pour mesurer le rebond de sommeil REM total. Dans toutes ces expériences la dose de BC19 donnée est de 20 mg/kg pour chaque injection.

**Tableau 1 : Paramètres originaux modifiés par le traitement de souris Balb/c consanguines.**

15

Paramètres	Contrôles Balb/c	Balb/c traitées	traitement
Nombre total de neurones immunopositifs pour la TH dans le LC	910 ± 22 (100 ± 2 %)	1228 ± 24 (135 ± 3 %) <sup>***</sup>	sacrifice 3 jours après une unique injection en IP (20 mg/kg)
Nombre de neurones dans le tiers postérieur de groupe de cellules exprimant l'hypocrétine dans l'hypothalamus	552 ± 40 (100 ± 7%)	671 ± 24 (121 ± 4%) <sup>**</sup>	sacrifice 3 jours après une unique injection en IP (20 mg/kg)
Densité des fibres contenant de la noradrénaline (µm/µm <sup>2</sup> ) dans le cortex préfrontal	0,032 ± 0,002 (100 ± 7%)	0,050 ± 0,003 (156 ± 9 %)	traitement séquentiel
Durée du sommeil REM durant la période de récupération (mn)			
sans privation de sommeil (contrôles)	73 ± 10 (100 ± 13 %)		
durant la période de récupération (souris privées)	74 ± 9 (101 ± 12 %)	110 ± 8 151 ± 11 <sup>***</sup>	

Ces résultats mettent en évidence que le composé BC19, lorsqu'il était injecté à des souris Balb/c permet :

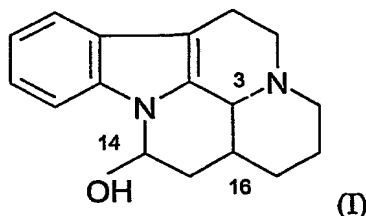
- de restaurer le phénotype noradrénergique dans une population significative du locus caeruleus ;
  - de restaurer l'innervation noradrénergique dans le cortex préfrontal ;
  - de restaurer le phénotype hypocréline dans une sous population de neurones de l'hypothalamus ; et
- 5
- inverser l'incapacité de ces souris de race consanguine à présenter un rebond du sommeil REM après privation de sommeil (REM pour « Rapid Eye Movement » le sommeil REM étant également appelé sommeil paradoxal).

Ainsi, ce composé apparaît actif dans le traitement des désordres du cycle veille-sommeil, incluant notamment la narcolepsie, l'hypersomnie, et l'état chronique d'hypoéveil.

10

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé général de formule (I)



5

pour lequel l'atome d'hydrogène en position 3 et l'atome d'hydrogène en position 16 sont *trans*, le radical hydroxyle en position 14 pouvant être quant à lui sous la forme  $\alpha$  ou  $\beta$ ,

ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter et/ou à prévenir les dépressions majeures ou destinée à traiter et/ou à prévenir le traitement des désordres du cycle veille-sommeil.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les patients atteints de dépression majeure que l'on cherche à traiter ou à prévenir sont résistants partiellement ou totalement aux traitements par les antidépresseurs classiques.

15 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la dépression est une dépression de type bipolaire selon la nomenclature du DSM IV.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la dépression de type bipolaire est un trouble dépressif récurrent majeur (MRDD).

5. Utilisation d'un composé tel que décrit dans la revendication 1, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à rendre sensibles aux traitements antidépresseurs classiques des patients atteints de dépression majeure résistants à ces traitements antidépresseurs classiques.

20 6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que lesdits désordres du cycle veille-sommeil sont choisis parmi la narcolepsie, l'hypersomnie, et l'état chronique d'hypoéveil.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est sous la forme d'un mélange racémique ou optiquement actif.

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est choisi parmi les composés de formule (I) suivants :

- 5           a) (3 $\alpha$ ) ( $\pm$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ; et  
          b) (16 $\alpha$ ) ( $\pm$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol,  
et dans lequel, le mélange des deux diastéréoisomères (+) et (-) présents dans ces composés a) et b) est en proportion équimolaire ou non.

9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est choisi  
10 parmi les composés de formule (I) suivants :

- a) (3 $\alpha$ , 14 $\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ;  
          b) (3 $\alpha$ , 14 $\beta$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ;  
          c) (14 $\alpha$ , 16 $\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ; et  
          d) (14 $\beta$ , 16 $\alpha$ ) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol.  
15           10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, dans laquelle la composition pharmaceutique est administrée par voie orale, par voie intraveineuse, par voie intrapéritonéale ou par voie intramusculaire.

          11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10, selon laquelle on administre 20 à 60 mg du composé de formule (I) ou de l'un de ses sels  
20 pharmaceutiquement acceptables par jour chez le patient à traiter.

1/2

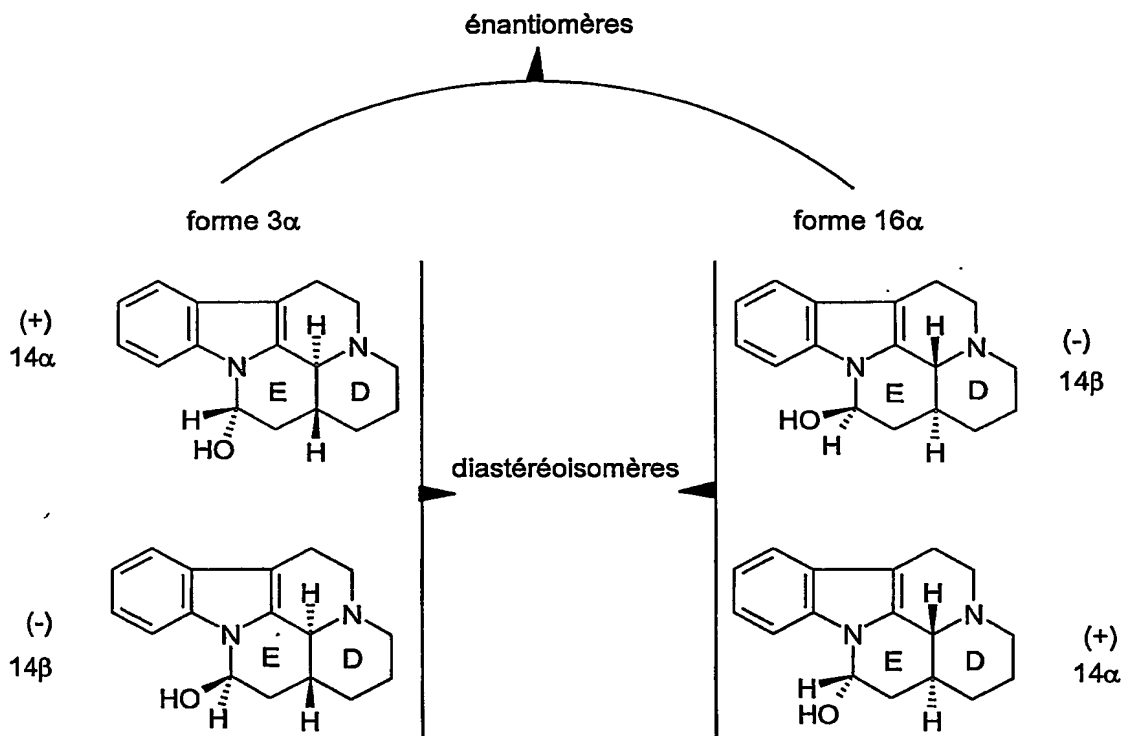


FIGURE 1

2/2

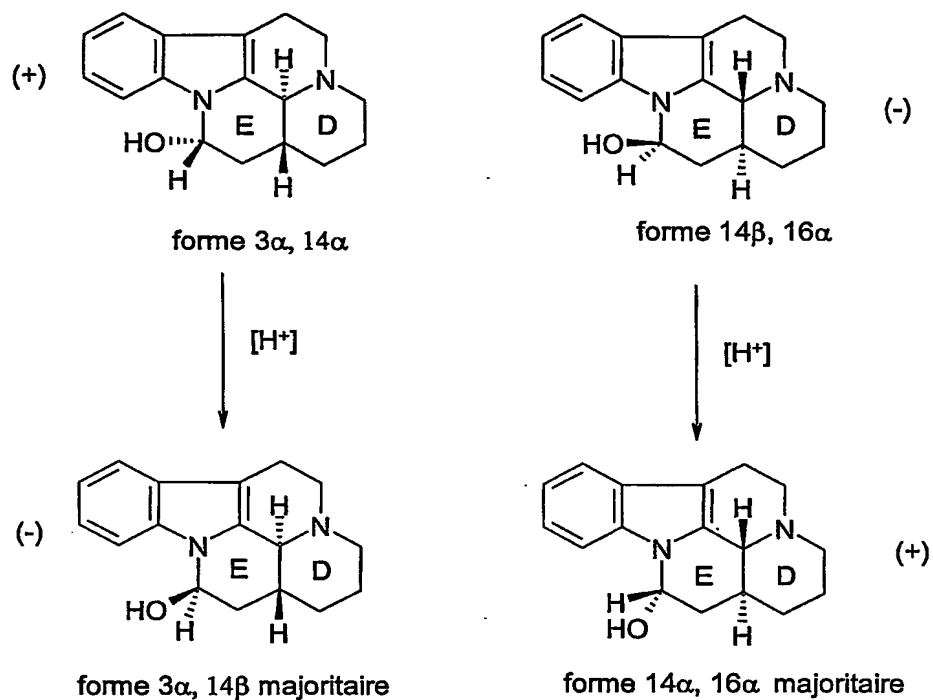


FIGURE 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/437

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 034 396 A (AKTOGU NURGUEN ET AL) 23 July 1991 (1991-07-23) column 1, line 42 - column 5, line 40; claims 1-5	1-10
X	US 5 093 337 A (CLEMENCE FRANCOIS ET AL) 3 March 1992 (1992-03-03) column 6, line 23 - column 6, line 64	1-10
X	RU 2 043 353 C (ROUSSEL UCLAF) 10 September 1995 (1995-09-10) abstract	1-10
Y	FR 2 590 572 A (COVEX SA) 29 May 1987 (1987-05-29) the whole document	1-10

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 July 2005

Date of mailing of the international search report

02/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kling, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000178

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 332 748 A (AKTOGU NURGUN ET AL) 26 July 1994 (1994-07-26) column 5, line 31 - column 6, line 2 -----	1-10
Y	US 4 291 038 A (FARCILLI ANDRE ET AL) 22 September 1981 (1981-09-22) column 5, line 22 - column 6, line 68 -----	1-10
Y	US 2002/045637 A1 (CLEMENCE FRANCOIS ET AL) 18 April 2002 (2002-04-18) claims 1-36 -----	1-10

BEST AVAILABLE COPY

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000178

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5034396	A	23-07-1991	FR 2623503 A1	26-05-1989
			AT 90095 T	15-06-1993
			CA 1337348 C	17-10-1995
			DE 3881484 D1	08-07-1993
			DE 3881484 T2	18-11-1993
			EP 0317426 A1	24-05-1989
			ES 2056947 T3	16-10-1994
			GR 3008746 T3	30-11-1993
			JP 1160980 A	23-06-1989
			JP 2684566 B2	03-12-1997
US 5093337	A	03-03-1992	FR 2623501 A1	26-05-1989
			AT 100102 T	15-01-1994
			AU 621074 B2	05-03-1992
			AU 2729588 A	14-06-1989
			CA 1332735 C	25-10-1994
			DE 3887102 D1	24-02-1994
			DE 3887102 T2	05-05-1994
			EP 0317427 A1	24-05-1989
			ES 2061712 T3	16-12-1994
			WO 8904830 A1	01-06-1989
			HU 53103 A2	28-09-1990
			HU 9500469 A3	30-10-1995
			JP 2502187 T	19-07-1990
			JP 2694553 B2	24-12-1997
			KR 9705299 B1	15-04-1997
			PT 89029 A , B	01-12-1988
			RU 2043353 C1	10-09-1995
			US 5332748 A	26-07-1994
			ZA 8808663 A	31-01-1990
RU 2043353	C	10-09-1995	FR 2623501 A1	26-05-1989
			AU 621074 B2	05-03-1992
			KR 9705299 B1	15-04-1997
			RU 2043353 C1	10-09-1995
			AT 100102 T	15-01-1994
			AU 2729588 A	14-06-1989
			CA 1332735 C	25-10-1994
			DE 3887102 D1	24-02-1994
			DE 3887102 T2	05-05-1994
			EP 0317427 A1	24-05-1989
			ES 2061712 T3	16-12-1994
			WO 8904830 A1	01-06-1989
			HU 53103 A2	28-09-1990
			HU 9500469 A3	30-10-1995
			JP 2502187 T	19-07-1990
			JP 2694553 B2	24-12-1997
			PT 89029 A , B	01-12-1988
			US 5332748 A	26-07-1994
			US 5093337 A	03-03-1992
			ZA 8808663 A	31-01-1990
FR 2590572	A	29-05-1987	ES 8604957 A1	01-08-1986
			FR 2590572 A1	29-05-1987
			JP 1934924 C	26-05-1995
			JP 6062617 B	17-08-1994
			JP 62145082 A	29-06-1987

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000178

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5332748	A	26-07-1994	FR 2623501 A1	26-05-1989
			AT 100102 T	15-01-1994
			AU 621074 B2	05-03-1992
			AU 2729588 A	14-06-1989
			CA 1332735 C	25-10-1994
			DE 3887102 D1	24-02-1994
			DE 3887102 T2	05-05-1994
			EP 0317427 A1	24-05-1989
			ES 2061712 T3	16-12-1994
			WO 8904830 A1	01-06-1989
			HU 53103 A2	28-09-1990
			HU 9500469 A3	30-10-1995
			JP 2502187 T	19-07-1990
			JP 2694553 B2	24-12-1997
			KR 9705299 B1	15-04-1997
			PT 89029 A ,B	01-12-1988
			RU 2043353 C1	10-09-1995
			US 5093337 A	03-03-1992
			ZA 8808663 A	31-01-1990
US 4291038	A	22-09-1981	FR 2381048 A1	15-09-1978
			AT 357274 B	25-06-1980
			AT 121178 A	15-11-1979
			AU 3346978 A	30-08-1979
			BE 864173 A1	21-08-1978
			CA 1095520 A1	10-02-1981
			CH 627648 A5	29-01-1982
			DE 2807643 A1	24-08-1978
			DK 75878 A ,B,	23-08-1978
			ES 467185 A1	16-06-1979
			ES 476866 A1	01-03-1980
			GB 1596207 A	19-08-1981
			HU 176707 B	28-04-1981
			IE 46466 B1	15-06-1983
			IL 54069 A	31-01-1982
			JP 1307001 C	13-03-1986
			JP 53103500 A	08-09-1978
			JP 60031833 B	24-07-1985
			LU 79099 A1	28-09-1978
			MX 5256 E	23-05-1983
			MX 7077 E	08-05-1987
			NL 7801887 A ,B,	24-08-1978
			PT 67686 A ,B	16-05-1979
			SE 436356 B	03-12-1984
			SE 7801153 A	23-08-1978
			ZA 7801020 A	28-03-1979
US 2002045637	A1	18-04-2002	FR 2653124 A1	19-04-1991
			AT 132867 T	15-01-1996
			AU 646817 B2	10-03-1994
			AU 6466890 A	26-04-1991
			CA 2027724 A1	18-04-1991
			CN 1051042 A ,C	01-05-1991
			DE 69024745 D1	22-02-1996
			DE 69024745 T2	14-11-1996
			DK 424248 T3	04-03-1996
			EP 0424248 A2	24-04-1991
			ES 2081957 T3	16-03-1996

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000178

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002045637	A1	GR 3018736 T3	30-04-1996
		HU 55013 A2	29-04-1991
		IE 903702 A1	24-04-1991
		JP 3133981 A	07-06-1991
		KR 180706 B1	20-03-1999
		MX 22863 A	01-11-1993
		PT 95600 A , B	13-09-1991
		RU 2069663 C1	27-11-1996
		ZA 9007832 A	24-12-1991

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2005/000178

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K31/437

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 034 396 A (AKTOGU NURGUEN ET AL) 23 juillet 1991 (1991-07-23) colonne 1, ligne 42 - colonne 5, ligne 40; revendications 1-5	1-10
X	US 5 093 337 A (CLEMENCE FRANCOIS ET AL) 3 mars 1992 (1992-03-03) colonne 6, ligne 23 - colonne 6, ligne 64	1-10
X	RU 2 043 353 C (ROUSSEL UCLAF) 10 septembre 1995 (1995-09-10) abrégé	1-10
Y	FR 2 590 572 A (COVEX SA) 29 mai 1987 (1987-05-29) le document en entier	1-10
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 juillet 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/08/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kling, I

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR2005/000178

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 332 748 A (AKTOGU NURGUN ET AL) 26 juillet 1994 (1994-07-26) colonne 5, ligne 31 - colonne 6, ligne 2	1-10
Y	US 4 291 038 A (FARCILLI ANDRE ET AL) 22 septembre 1981 (1981-09-22) colonne 5, ligne 22 - colonne 6, ligne 68	1-10
Y	US 2002/045637 A1 (CLEMENCE FRANCOIS ET AL) 18 avril 2002 (2002-04-18) revendications 1-36	1-10

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2005/000178

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5034396	A	23-07-1991	FR 2623503 A1	26-05-1989
			AT 90095 T	15-06-1993
			CA 1337348 C	17-10-1995
			DE 3881484 D1	08-07-1993
			DE 3881484 T2	18-11-1993
			EP 0317426 A1	24-05-1989
			ES 2056947 T3	16-10-1994
			GR 3008746 T3	30-11-1993
			JP 1160980 A	23-06-1989
			JP 2684566 B2	03-12-1997
US 5093337	A	03-03-1992	FR 2623501 A1	26-05-1989
			AT 100102 T	15-01-1994
			AU 621074 B2	05-03-1992
			AU 2729588 A	14-06-1989
			CA 1332735 C	25-10-1994
			DE 3887102 D1	24-02-1994
			DE 3887102 T2	05-05-1994
			EP 0317427 A1	24-05-1989
			ES 2061712 T3	16-12-1994
			WO 8904830 A1	01-06-1989
			HU 53103 A2	28-09-1990
			HU 9500469 A3	30-10-1995
			JP 2502187 T	19-07-1990
			JP 2694553 B2	24-12-1997
			KR 9705299 B1	15-04-1997
			PT 89029 A , B	01-12-1988
			RU 2043353 C1	10-09-1995
			US 5332748 A	26-07-1994
			ZA 8808663 A	31-01-1990
RU 2043353	C	10-09-1995	FR 2623501 A1	26-05-1989
			AU 621074 B2	05-03-1992
			KR 9705299 B1	15-04-1997
			RU 2043353 C1	10-09-1995
			AT 100102 T	15-01-1994
			AU 2729588 A	14-06-1989
			CA 1332735 C	25-10-1994
			DE 3887102 D1	24-02-1994
			DE 3887102 T2	05-05-1994
			EP 0317427 A1	24-05-1989
			ES 2061712 T3	16-12-1994
			WO 8904830 A1	01-06-1989
			HU 53103 A2	28-09-1990
			HU 9500469 A3	30-10-1995
			JP 2502187 T	19-07-1990
			JP 2694553 B2	24-12-1997
			PT 89029 A , B	01-12-1988
			US 5332748 A	26-07-1994
			US 5093337 A	03-03-1992
			ZA 8808663 A	31-01-1990
FR 2590572	A	29-05-1987	ES 8604957 A1	01-08-1986
			FR 2590572 A1	29-05-1987
			JP 1934924 C	26-05-1995
			JP 6062617 B	17-08-1994
			JP 62145082 A	29-06-1987



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR2005/000178

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5332748	A	26-07-1994	FR 2623501 A1	26-05-1989
			AT 100102 T	15-01-1994
			AU 621074 B2	05-03-1992
			AU 2729588 A	14-06-1989
			CA 1332735 C	25-10-1994
			DE 3887102 D1	24-02-1994
			DE 3887102 T2	05-05-1994
			EP 0317427 A1	24-05-1989
			ES 2061712 T3	16-12-1994
			WO 8904830 A1	01-06-1989
			HU 53103 A2	28-09-1990
			HU 9500469 A3	30-10-1995
			JP 2502187 T	19-07-1990
			JP 2694553 B2	24-12-1997
			KR 9705299 B1	15-04-1997
			PT 89029 A ,B	01-12-1988
			RU 2043353 C1	10-09-1995
			US 5093337 A	03-03-1992
			ZA 8808663 A	31-01-1990
US 4291038	A	22-09-1981	FR 2381048 A1	15-09-1978
			AT 357274 B	25-06-1980
			AT 121178 A	15-11-1979
			AU 3346978 A	30-08-1979
			BE 864173 A1	21-08-1978
			CA 1095520 A1	10-02-1981
			CH 627648 A5	29-01-1982
			DE 2807643 A1	24-08-1978
			DK 75878 A ,B,	23-08-1978
			ES 467185 A1	16-06-1979
			ES 476866 A1	01-03-1980
			GB 1596207 A	19-08-1981
			HU 176707 B	28-04-1981
			IE 46466 B1	15-06-1983
			IL 54069 A	31-01-1982
			JP 1307001 C	13-03-1986
			JP 53103500 A	08-09-1978
			JP 60031833 B	24-07-1985
			LU 79099 A1	28-09-1978
			MX 5256 E	23-05-1983
			MX 7077 E	08-05-1987
			NL 7801887 A ,B,	24-08-1978
			PT 67686 A ,B	16-05-1979
			SE 436356 B	03-12-1984
			SE 7801153 A	23-08-1978
			ZA 7801020 A	28-03-1979
US 2002045637	A1	18-04-2002	FR 2653124 A1	19-04-1991
			AT 132867 T	15-01-1996
			AU 646817 B2	10-03-1994
			AU 6466890 A	26-04-1991
			CA 2027724 A1	18-04-1991
			CN 1051042 A ,C	01-05-1991
			DE 69024745 D1	22-02-1996
			DE 69024745 T2	14-11-1996
			DK 424248 T3	04-03-1996
			EP 0424248 A2	24-04-1991
			ES 2081957 T3	16-03-1996

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000178

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2002045637 A1		GR 3018736 T3	30-04-1996
		HU 55013 A2	29-04-1991
		IE 903702 A1	24-04-1991
		JP 3133981 A	07-06-1991
		KR 180706 B1	20-03-1999
		MX 22863 A	01-11-1993
		PT 95600 A , B	13-09-1991
		RU 2069663 C1	27-11-1996
		ZA 9007832 A	24-12-1991